Aus der Universitätsfrauenklinik Basel (Direktor Prof. Dr. *Th. Koller*)
Arbeit unter Leitung von P.D. Dr. *R. Wenner*

# Die Wirkung des Testosterons beim kastrierten weiblichen Meerschweinchen mit in die Milz implantiertem Ovar

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Maurice FISCHER

aus Bielitz (Polen)

STANFORD MEDICAL LIBRARY

1951

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Professor *Th. Koller*.

Tag der Promotion: 29. Dezember 1951.

Sonderdruck aus «Gynaecologia» Vol. 132, Fasc. 6 (1951)

In Dankbarkeit
meiner lieben Frau gewidmet

Für die Prüfung der Wechselwirkung zwischen Hypophysenvorderlappen und Ovar ist die Reimplantation des einen Ovars in die Milz bei einem kastrierten weiblichen Meerschweinchen ein wertvolles experimentelles Hilfsmittel. Es läßt sich bei dieser Versuchsanordnung vor allem die Frage prüfen, welche Wirkung der Hypophysenvorderlappen auf das Ovar ausübt, wenn dessen Einfluß auf die Hypophyse ausgeschaltet ist.

*Theoretische Begründung*

Hierbei wird von der folgenden Überlegung ausgegangen: normalerweise besteht eine Wechselwirkung zwischen Hypophysenvorderlappen und Ovar, wobei das letztere auf den ersteren eine hemmende Wirkung ausüben muß, denn bei Kastration steigt bekanntlicherweise das Gewicht der Hypophyse (*Wolfe* und *Hamilton*, 1938, *Romeis*, 1940, *Selye* und andere). Das Milzovar kann die Hypophyse nicht beeinflussen, denn insofern infolge der Implantation keine Verwachsungen mit der Bauchwand entstehen, werden die ovariellen Hormone mit dem Portalkreislauf in die Leber geführt und dort zerstört (siehe nächster Abschnitt). Dagegen gelangen die gonadotropen Hormone weiterhin an das Ovar heran. Die nun entstehenden Veränderungen im Aufbau des Ovars können bei der Sektion genau untersucht werden.

*1. Die Inaktivierung der Ovarialhormone in der Leber*

Die erste Voraussetzung für eine zuverlässige Beurteilung der Resultate dieser Versuche ist, daß die Annahme einer Inaktivierung der

ovariellen Hormone in der Leber genügend belegt sei. Darüber besteht nun eine größere Anzahl Arbeiten, die fast alle zu einem Ergebnis im positiven Sinne führen. Wegen der Wichtigkeit dieser Frage – auch für die nachfolgende Diskussion – möchte ich mich schon jetzt mit ihr etwas näher befassen.

*Zondek* (1934) schloß auf eine Inaktivierung in der Leber, da bei Implantation eines Ovars in das Mesenterium eines kastrierten Tieres kein Östrus auftrat. In vitro fand er ebenfalls eine Inaktivierung der ovariellen Hormone in Anwesenheit von Leberschnitten. Zum gleichen Ergebnis kamen auch *Golden* und *Severinghaus* (1938).

*Samuels* und *McCauley* fanden in vitro ebenfalls Inaktivierung, jedoch in verschiedenem Maße, je nach Tierart, wobei die Geschwindigkeit beim Menschen am kleinsten, bei Ratte und Maus am größten ist.

Bei Ratten mit Milzovar konstatierten *Biskind* und *Shelesnyak* (1942) östrusähnliche Reaktion der Genitalorgane, wenn die Tiere mit vitamin-B-komplex-freier Kost ernährt wurden. Sonst fand Inaktivierung statt.

*Biskind* (1941) implantierte Östradioltabletten in die Milz von kastrierten Ratten und fand, nach einem kurzen unregelmäßigen Östrus, einen permanent östruslosen Abstrich. Subkutan implantierte Tabletten verursachten einen dauernden Östrus.

*Selye* weist ebenfalls, auf Grund von Implantationen in die Milz, bzw. in die Subkutis, auf eine inaktivierende Wirkung der Leber hin. Bei partieller Hepatectomie ist die Inaktivierung weniger ausgesprochen.

*Segaloff* und *Nelson* (1941) wie auch *Fels* (1942) stellten fest, daß intrasplenische Injektionen von östrogenen Substanzen unwirksam sind, während bei intrakutaner Verabreichung ein Östrus ausgelöst wird.

*Lipschütz* und *Acuna* (1944) untersuchten die tumorauslösende Wirkung der Östrogene und fanden auch diesbezüglich eine Inaktivierung in der Leber. Später konstatierte *Lipschütz* zusammen mit anderen Autoren (1944), daß diese Inaktivierung bei den künstlichen Östrogenen (Stilbenen) nur partiell ist.

Bezüglich Progesteron konnten *Fels* und *Monaco* (1941) beim Kaninchen keinen Unterschied zwischen intrasplenischer und subkutaner Verabreichung feststellen. Dagegen konnte *Dosne* (1944) nachweisen, daß bei der Ratte Progesteron in der Leber inaktiviert wird, wenn auch in einer quantitativ begrenzten Weise.

Eine Inaktivierung in der Leber können wir demnach mit Sicherheit annehmen, wobei deren Ausmaß und Vollständigkeit jedoch von verschiedenen Faktoren abhängig ist: Tierart, Art der verabreichten Hormone, deren Quantität, Zustand der Leber, Ernährungszustand des Organismus. Dazu kommen vielleicht noch weitere Faktoren hinzu, über die später die Sprache sein wird.

### *2. Die Ovarimplantation in die Milz*

Es sind nicht viele Versuche mit dieser Anordnung bekannt. Auch scheinen nicht alle Tierarten gleichermaßen für die Untersuchung der Veränderungen am Milzovar geeignet zu sein.

Bei der Ratte haben *Biskind* und *Biskind* (1944) und bei der Maus *Li* und *Gardner* (1947) wie auch *Furth* und *Sobel* (1947) eine bald nach der Implantation einsetzende übermäßige Luteinisierung beschrieben.

Dagegen hat *Lipschütz* (e. a. 1946) gezeigt, daß diese Luteinisierung beim Meerschweinchen erst nach längerer Zeit in Gang kommt, so daß sich hier eine günstige Gelegenheit bietet, die progressiven Veränderungen des Ovars nach seiner Implantation in die Milz, sowie deren Beeinflussung durch die Verabreichung von verschiedenen Hormonen, zu studieren.

In diesen Experimenten von *Lipschütz* zeigte es sich, daß das in die Milz implantierte Ovar eine progressive zystische und hämorrhagische Umwandlung seiner Follikel auweist. Auch die Luteinisierung zeigte gewisse Unregelmäßigkeiten, wobei aber die Corpora lutea in den ersten zwei Monaten die normale Größe kaum erreichten. Erst nach dem dritten Monat überwiegt die Luteinisierung, und das Ovar erleidet eine luteomatöse Umwandlung, wie es bei der Ratte und bei der Maus beschrieben wurde (siehe oben), wobei jedoch beim Meerschweinchen immer noch Blutfollikel gefunden werden.

Bei späteren Versuchen konnte *Lipschütz* (e. a. 1948) nachweisen, daß subkutane Implantation von Östradioltabletten dem übermäßigen und anormalen Wachstum der Follikel entgegenwirkt. Dagegen wurde die Bildung von Corpora lutea in Zahl und Ausmaß durch Östradiol stark gefördert.

Progesteron (ebenso wie Desoxycorticosteron) hatte, allein verabreicht, keinen nennenswerten Einfluß auf die Entwicklung des Milzovars. Zusammen mit Östradiol gegeben, hemmte es dessen luteinisierende Wirkung, während die regulierende Wirkung auf das Follikelwachstum unberührt blieb. Im ganzen hatte das Milzovar also makroskopisch und histologisch ein vollkommen normales Aussehen.

*Eigene Problemstellung*

Angeregt durch die interessanten Ergebnisse der Untersuchungen von *Lipschütz* mit den weiblichen Sexualhormonen und mit Nebennierenrindenhormon erschien es bedeutungsvoll, auch die Wirkung des androgenen Hormons in dieser Versuchsanordnung zu prüfen. Um so mehr, als an der Basler Frauenklinik der tierexperimentellen und klinischen Wirksamkeit des androgenen Hormons auf den weiblichen Organismus seit jeher viel Aufmerksamkeit geschenkt wurde (*Wenner*, 1942).

Es sollte jedoch nicht nur die Wirkung auf das Milzovar betrachtet werden, sondern auch der Zustand des Genitaltraktes und der Hypophyse bei den Tieren mit Milzovar ohne Verabreichung des androgenen Hormons verglichen werden mit dem Zustand dieser Organe bei Verabreichung desselben.

Es würden sich daraus vielleicht neue Gesichtspunkte ergeben bezüglich der Rolle des Androgens in der Wechselwirkung zwischen Hypophyse und Ovar und auch die Frage, ob das Milzovar einen Einfluß auf den Genitaltrakt haben könnte, würde eventuell abgeklärt werden (von *Lipschütz* wurde darüber nichts berichtet).

Diese Problemstellung läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Wie ist die Wirkung des androgenen Hormons auf das Milzovar beim kastrierten weiblichen Meerschweinchen?

2. a) Welche Veränderungen erleidet der Genitaltrakt beim Meerschweinchen mit Milzovar?

b) Lassen sich diese Veränderungen am Genitaltrakt durch androgenes Hormon beeinflussen?

3. a) Wie verändert sich die Hypophyse infolge der Ovarimplantation in die Milz?

b) Inwiefern sind diese Veränderungen durch Verabreichung von androgenem Hormon beeinflußbar?

*Methodik*

*Versuchsanordnung:* 26 reife weibliche Meerschweinchen wurden kastriert und das eine Ovar in die Milz implantiert.

Von diesen bekam eine Gruppe von 11 keinerlei Hormone, während die restlichen 15 androgenes Hormon erhielten. Außerdem wurden 4 Tiere nur kastriert und im Verlaufe des Versuches wurden auch noch 4 normale reife weibliche Meerschweinchen getötet.

Die Versuchstiere wurden in abgestuften Abständen getötet, und zwar zwischen 15 und 165 Tagen nach der Operation, um den Fortschritt der Veränderungen genau feststellen zu können.

*Operation:* Bei den ersten Operationen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Durch einen longitudinalen Schnitt am Rücken, median, unterhalb des Thorax wurde die Cutis gespalten. Durch Verschiebung des Spaltes nach lateral wurde erst das rechte, dann das linke Ovar mittels eines Einschnittes in die dorsolaterale Körperwand herausgeholt, abgebunden und abpräpariert.

Daraufhin wurde das Tier gewendet, die Bauchhöhle von der Bauchseite her links, unterhalb des Rippenbogens, eröffnet, das Mesosplenium hinter dem Magen gefaßt und so die Milz vorsichtig hervorgezogen, bis sie aus der Bauchhöhle luxiert werden konnte. Mit einem schmalen Stilett wurde die Milz vollständig der Dicke nach durchstochen, das eine Ovar mit einer Pinzette in den Spalt gebracht und so lange festgehalten, bis es beim Loslassen nicht mehr hinausglitt. Dann wurden noch

einige Blutkoagula aus der Umgebung über die Implantationsstelle gezogen (zur vermehrten Sicherung) und zur Verhinderung einer Verwachsung mit der Bauchwand, das Mesosplenium über die Implantationsstelle gelegt. Dann wurde die Milz vorsichtig zurück in die Bauchhöhle gebracht.

Bei den späteren Operationen wurde die Milz vom Rücken her hervorgezogen. Der Kastrationsschnitt für das linke Ovar wurde mehr lateral angelegt, das Ovar entfernt und dann, vom gleichen Schnitt aus die Bauchhöhle eröffnet, das Mesosplenium gefaßt und hervorgezogen. Die Implantation war gleich wie bei der ersten Serie. Nach Verschluß der Wunde wurde von einem zweiten Schnitt her das andere Ovar entfernt.

Die Operationen erfolgten in Äthernarkose, wobei ich mich überzeugen konnte, daß große Vorsicht wegen Überdosierung beim Meerschweinchen geboten ist.

Eine peinliche Sterilität beim Operieren einzuhalten, erwies sich als überflüssig. Verwachsungen mit der Bauchwand kamen dank der erwähnten Vorsichtsmaßnahmen nur in einem einzigen Fall vor.

Die Wunden wurden mit Zwirn genäht, mit Jodtinktur bestrichen und mit Mastix-Sol verklebt. Sie heilten durchwegs gut und schnell, und die Tiere erholten sich rasch von der Operation. Nur zwei vorzeitige Abgänge hatte ich zu verzeichnen: das eine Tier war an der Folge eines während der Operation perforierten Darmes, das andere an einer Wundinfektion mit nachfolgender Peritonitis zugrunde gegangen.

*Hormonverabreichung:* Das androgene Hormon wurde teils per injectionem s. c. (bei 5 Tieren), teils mittels einer Implantationstablette (bei 10 Tieren) verabreicht.

Für die Injektion wurde Testosteronpropionat in öliger Lösung (Perandren CIBA – Testosteron Schering) genommen. Injiziert wurde dreimal wöchentlich 5 mg. Pro Tier wurden 45–135 mg Testosteron eingespritzt.

Die Meerschweinchen vertrugen die subkutane Injektion der öligen Lösung sehr schlecht. Sie zeigten an den Injektionsstellen bindegewebige Verwachsungen und Verhärtungen, so daß die Injektionsstelle oft gewechselt werden mußte. Auch gediehen die Tiere schlecht, blieben im Gewicht gegenüber den anderen zurück und zeigten degenerative Veränderungen des Haarkleides: Ausfall, Verkümmerung, Glanzverlust.

Zur Implantation wurde eine Tablette von 100 mg Testosteronpropionat (Perandren CIBA) verwendet. Bei 7 Tieren erfolgte die Implantation des Hormons gleichzeitig mit der Operation. Bei den übrigen 3 dagegen 8–10 Tage nach der Operation.

Von einem Schnitt in der Cutis aus (eventuell Operationsschnitt), wurde seitwärts in die Subcutis stumpf eine kleine Tasche gemacht, worin dann die Tablette eingelegt wurde. Sie wurde dann mit einem Stich in der Tasche fixiert, um ein Hinausgleiten in den Bereich des Schnittes zu verhindern. Die Tablette heilte durchwegs gut ein und wurde bei der Tötung des Tieres von einer fibrösen Kapsel umhüllt wiedergefunden. In zwei Fällen wurde sie nicht mehr gefunden und ist wahrscheinlich in der ersten Zeit nach der Operation mit einer Eiterung ausgestoßen worden. Diese Tiere wiesen alle Charakteristika der nicht mit Hormon behandelten auf.

Implantiert wurde einmal 50, zweimal 70, sechsmal 100 und einmal 200 mg Testosteronpropionat. Die tägliche Resorptionsmenge betrug beim Tier mit 200 mg Anfangsgewicht 0,65 mg; bei den anderen Tieren variierte sie zwischen 0,23 und 0,35 mg.

Die Meerschweinchen mit Implantationstabletten gediehen sehr gut. Sie zeigten ein schnelles Wachstum und ein glattes, glänzendes, haarreiches Fell. Darum wurde dieser Verabreichungsmethode auch der Vorzug gegeben.

*Untersuchung der Resultate: Abstriche:* des Vaginalinhaltes wurden nach der Operation täglich während 4 Wochen gemacht und mit Carbolfuchsin gefärbt. Sie sollten dazu dienen, allfälligen Verwachsungen zwischen Ovar und Bauchwand durch den daraus resultierenden Östrus auf die Spur zu kommen.

Im weiteren Verlauf der Versuche wurden von den damals noch lebenden Tieren während 6 Wochen dreimal wöchentlich Vaginalabstriche gemacht und nach *Papanicolaou* gefärbt. Sie gaben Auskunft über die Struktur der Vaginalschleimhaut zu jener Zeit.

*Verwertung der Sektionsbefunde:* Die *Implantationstabletten* wurden bei der Sektion vorsichtig aus ihrer Bindegewebshülle ausgeschält, 10–14 Tage an der Luft getrocknet und dann mittels der Torsionswaage gewogen.

Das *Gewicht der Hypophyse* wurde nur bei einem Teil der Tiere bestimmt. Nach der Fixation wurde sie wie gewohnt in 96%igen Alkohol übergeführt und von da aus, nach einer Trocknung von zirka 3 Minuten, auf der Torsionswaage gewogen.

Genitaltrakt und Milzovar wurden bei der Sektion *makroskopisch* untersucht und zum Teil Fotografien angefertigt.

Eine *mikroskopische Untersuchung* wurde bei der Hypophyse, dem Milzovar, den Uterushörnern und der Vagina vorgenommen. Zu diesem Zweck wurde die Hypophyse in Susa-, die übrigen Organe in Bouin-Fixierungsflüssigkeit fixiert.

Die Hypophyse wurde als ganzes eingebettet. Aus den Uterushörnern wurden auf verschiedener Höhe zwei Schnitte gemacht, ebenso aus der Vagina. Durch das Milzovar wurde ein Schnitt gelegt und beide Hälften eingebettet.

Aus den in Paraffin eingebetteten Präparaten wurden 6 dicke Schnitte angefertigt und gefärbt.

Es wurden folgende Färbemethoden ausgeführt: Hypophyse: Tuchechtgelb-Schnellfärbung nach Wallart. Übrige Organe: Tuchechtgelb-Schnellfärbung und Hämalaun-Eosin. Für Farbmikrofotogramme zu verwendende Schnitte wurden auch mit Azan oder van Gieson gefärbt.

## *Ergebnisse*

*Vaginalabstriche:* Die Bearbeitung der *Carbolfuchsinabstriche* zeigte, daß der Zyklus nach der Operation sistierte und daß auch die Verabreichung von Hormon diesbezüglich keinen Unterschied machte.

Bei den meisten Tieren konnte jedoch, zwischen dem 2. bis 7. Tag nach der Operation, ein einmaliger, östrusähnlicher Abstrich mit zahlreichen Schollen nachgewiesen werden. Erst nachher blieb dauernd ein Anöstrus bestehen.

In der *Papanicolaou-Färbung* zeigten sämtliche *mit Hormon behandelten* Tiere auch später einen stationären, kastratenähnlichen Vaginalabstrich. Der Ausstrich war fast rein basophil mit etwas Schleim und eine wechselnde Leukozytenzahl, auch beim gleichen Tier. Man fand zahlreiche mittelgroße Epithelien mit hellem Plasma

in Nestern zusammengedrängt über das Gesichtsfeld verteilt, meistens mit Degenerationserscheinungen und einem an die Peripherie abgedrängten Kern (Siegelringzellen «Navicular type» nach *Papanicolaou*). Vereinzelt auch kleine runde Zellen mit großem, dunklen Kern (Basalzelltypus).

Dieser Abstrich ist ein Abbild des histologischen Befundes in der Vagina, der später ausführlich beschrieben wird.

Bei den *nicht mit Hormon behandelten* Meerschweinchen zeigt der Abstrich ebenfalls eine ziemliche Übereinstimmung mit dem histologischen Bild. Im großen und ganzen ist er ähnlich wie jener der Tiere, die Testosteron gekriegt haben, zeigt demgegenüber aber einen Rückgang der Siegelringzellen, wogegen die Zellen des Basalzelltypus häufiger werden. Das Auffallendste war jedoch eine deutliche Azidophilie des Abstriches in Form von großen, meist kernlosen Epithelien, die im Laufe des Versuches zunahmen. Bei einem der Tiere steigerte sich diese Azidophilie bis zu einem reinen Östrus, der eine Woche lang nachgewiesen werden konnte. Hier waren nur noch kernlose Epithelien, zu Schollen zusammengeballt, zu sehen.

Die Vaginalabstriche weisen auf die später zu beschreibende in der Vagina vorgefundene histologische Situation hin: östrusähnliches Schleimhautbild mit Verhornung und Abschilferung bei den nicht mit Hormon behandelten – schleimbildendes, vakuolisiertes Zylinderepithel bei den behandelten Tieren.

Dem anfänglichen östrusähnlichen Abstrich kurz nach der Operation ist keine große Bedeutung beizumessen. Ähnliches wird nach Implantation von Östradioltabletten in die Milz beschrieben (*Biskind*, 1941) und dort auf die anfängliche Überschwemmung der Milz mit Östrogen zurückgeführt. Hier könnte es sich um einen ähnlichen Vorgang handeln.

*Genitaltrakt*

*Makroskopischer Befund:* Schon der makroskopische Befund am Genitaltrakt wies einen direkt ins Auge springenden Unterschied zwischen den mit Hormon behandelten Meerschweinchen und den Tieren den kein Testosteron verabreicht wurde.

*Ohne Hormonverabreichung:* Die Meerschweinchen, die kein Hormon erhalten hatten, zeigten auffallend verdickte, plumpe Uterushörner und Zervix und eine stark ausgeweitete Vagina. Außerdem fiel die besonders deutliche Längsstreifung des ganzen Genitaltraktes auf, die als vom Kontraktionszustand der Muskulatur herrührend aufgefaßt wurde.

Genitaltrakt eines Meerschweinchens mit Milzovar in situ, zirka normale Größe.

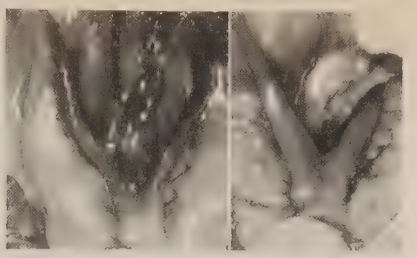


*Abb. 1:* nach Testosteronbehandlung.
*Abb. 2:* ohne Hormonbehandlung

*Abb. 1* *Abb. 2*

*Nach Verabreichung von Testosteron:* Die mit androgenem Hormon behandelten Tiere ließen diese Struktur vollkommen vermissen. Uterus und Vagina unterschieden sich äußerlich überhaupt nicht vom Normalen. Sie waren weder atrophisch noch verdickt, sondern schlank und wiesen die für den normalen Genitaltrakt typische, angedeutet segmentartige Struktur auf.

*Mikroskopischer Befund:* Der mikroskopische Befund zeigte ebenfalls auffallende Differenzen. Er wird für Uterus und Vagina separat beschrieben.

*Vagina:*

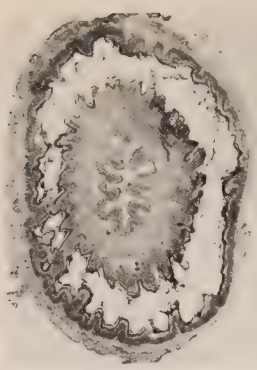
Durch die stufenweise erfolgte Tötung der Versuchsgruppen konnte man die Veränderungen genau verfolgen.

*Ohne Hormonverabreichung:* Bei den Tieren, die kein Hormon erhalten hatten, konnte man schon nach 27 Tagen typische Veränderungen feststellen.

Das Schleinhautepithel proliferiert aus einer basalen Keimschicht, die aus kubischen Zellen besteht und bildet ein typisches Plattenepithel. Dessen untere, kubische Zellschicht ist basophil mit einem großen runden Kern. Nach oben platten sich die Zellen immer mehr ab, werden azidophil und zeigen gegen das Lumen zu deutliche Zeichen von Verhornung. Die Schleimhaut ist wenig gefaltet und das Vaginallumen klafft. Die Tunica propria ist hyperämisch. Die Tunica muscularis zeigt eine deutliche Hyperplasie und Hypertrophie ihrer beiden Schichten.

Im ganzen erscheint der Querschnitt viel größer als ein entsprechender Querschnitt durch eine normale Vagina.

Im weiteren Verlauf zeigen die Veränderungen in der Vagina das gleiche Bild in immer stärker ausgeprägtem Maße. Die Proliferation des Plattenepithels wird übermäßig stark, wobei die oberflächlichen Schichten immer mehr abplatten und verhornen. Das Lumen füllt



Querschnitt durch die Vagina eines Meerschweinchens mit Milzovar, Lupenvergrößerung, zirka 12fach.

*Abb. 3:* ohne Hormonbehandlung.

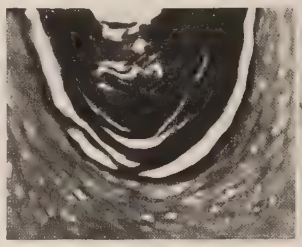
*Abb. 4:* nach Testosteronverabreichung.

*Abb. 3* *Abb. 4*

Vaginalschleimhaut eines Meerschweinchens mit Milzovar. Vergröß. 450fach.

*Abb. 5:* ohne Hormonbehandlung.

*Abb. 6:* nach Testosteronverabreichung.



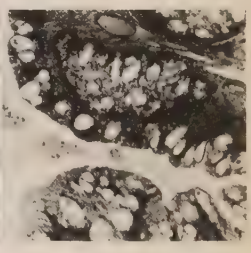


*Abb. 5* *Abb. 6*

sich mit abgestoßenen, verhornten, kernlosen azidophilen Schollen an. Es erscheinen schließlich auch streifenartig zusammenhängende Hornmassen im Lumen. Nach drei Monaten ist das Vaginallumen fast durch das proliferierte Epithel verschlossen, und die übriggebliebene Lichtung ist vollgepfropft mit abgestoßenen Zellen, Schollen und Keratinmassen. Während dieser Zeit nimmt auch die Muskulatur und die Bindegewebsschicht in der Vagina an Dicke zu.

Im wesentlichen entspricht das oben Beschriebene dem histologischen Bild eines übermäßigen, stets zunehmenden Östrus, dessen Ursache noch vorläufig unklar ist.

*Nach Verabreichung von Testosteron:* Die mit Hormon behandelten Tiere zeigen ein vollkommen anderes Bild.

Das Schleimhautepithel besteht aus einer oberflächlichen Schicht hoher zylindrischer Zellen mit hellem Protoplasma und meist pyknotischem Kern. Die Zellen sind in der Form unregelmäßig, die Kerne

nicht immer in gleicher Höhe gelegen, wodurch das Bild eines mehrreihigen Epithels zustande kommt. Es sind deutliche Zeichen von Degeneration vorhanden: pyknotische und polymorphe Kerne, Zellgrenzen oft undeutlich und vor allem stark ausgeprägte Vakuolisation mit Zeichen von Schleimbildung. Die ganze Schleimhaut bildet baumartig verzweigte Falten, die aber ein deutlich offenstehendes Lumen freilassen. Auch hier ist das Lumen mit abgeschilfertem zelligen Material ausgefüllt, wobei es sich aber meist um kernhaltige Zellen handelt, die oft in ganzen Verbänden vorkommen. Unter der oberflächlichen Epithelschicht befindet sich eine Schicht kubischer Zellen mit dunklem Protoplasma und großem, rundem Kern, in der Art einer Basalzellschicht.

Die Tunica propria ist deutlich verbreitert. In manchen Schnitten scheint das Bindegewebe sogar proliferiert zu sein. Es ist aber dicht und färbt sich intensiv. Die Muskulatur hat eine normale Dicke: sie ist in beiden Schichten schmäler als bei den unbehandelten Tieren.

Im ganzen erscheint der Querschnitt ungefähr gleich groß wie der eines normalen Tieres.

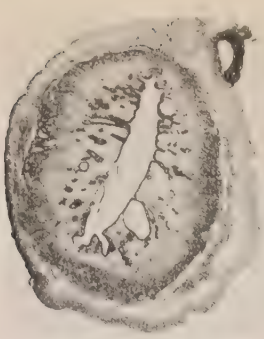
Bei längerer Versuchsdauer wurde die Proliferation der Tunica propria deutlicher. Die Falten erschienen höher, und es zeigte sich vor allem an den Faltenrücken vermehrtes junges Bindegewebe. Gerade das darüberliegende Epithel erschien am meisten vakuolenhaltig. Noch später schien sogar eine Abschilferung stattgefunden zu haben, denn das Epithel war jetzt sogar oft einschichtig und einreihig mit schleimbildenden zylindrischen Zellen.

Im normalen Zyklus des Meerschweinchens konnte ich ein ähnliches histologisches Bild nicht auffinden. Verschiedene Autoren haben es aber beschrieben als in der Gravidität vorkommend (*Königstein*, 1907, *Retterer*, *Hohlweg*, 1937, *Shay*, 1939 und andere), und es tritt ebenfalls auf nach Verabreichung von Testosteron bei kastrierten Nagern (*Mazer*, 1940, *Burril*, 1941, *Laqueur*, 1942, *Shay*, 1939, *Wenner*, 1942) oder großen Quantitäten Follikelhormon (*v. Wattenwyl*, 1943).

Demnach erscheint es mir ziemlich klar, daß es sich hier nur um eine direkte Wirkung des androgenen Hormons auf die Vaginalschleimhaut handelt.

*Uterus*

*Ohne Hormonverabreichung:* Die Unterschiede an der Schleimhaut waren hier viel weniger ausgeprägt. Dagegen war das Myometrium der Tiere, die kein Testosteron erhalten hatten, stark verdickt. Es fiel



Querschnitt durch den Uterus eines Meerschweinchens mit Milzovar Lupenvergrößerung, zirka 12fach.

*Abb. 7:* ohne Hormonbehandlung.

*Abb. 8:* nach Testosteronbehandlung.

*Abb. 7* *Abb. 8*

schon makroskopisch auf, daß der Querschnitt auf das Mehrfache der Oberfläche eines normalen Querschnittes vergrößert war.

Das Schleimhautepithel erscheint hier hochzylindrisch, meist einreihig, und es sind vielfach Flimmerhaare zu sehen. Das Protoplasma färbt sich gut, die Kerne sind groß und rund, etwas von der Oberfläche abgedrängt, als Zeichen einer sekretorischen Aktivität. Der nach dem Lumen zugekehrte Teil der Zelle ist mit einer Sekretschicht ausgefüllt, die sich verschieden vom Zelleib färbt und im Schnitt einen mehr oder weniger dicken Saum um das Lumen bildet.

Die Drüsen sind zahlreich, stark gewunden und deutlich verbreitert. Sie sind von ähnlichen Zellen wie das Uteruslumen begrenzt, und die Zeichen von Sekretion sind hier noch deutlicher. Oft ist das ganze Lumen von Sekret ausgefüllt. Die Schleimhaut zeigt niedrige Falten, und das Lumen des Uterus ist ziemlich weit.

Die Tunica propria ist auch hier etwas ödematös, ohne verdickt zu sein. Die Muskulatur mit ihren zwei Schichten ist stark verdickt. Sie zeigt Hypertrophie und Hyperplasie, die Kerne sind groß und zahlreich. Die äußere Längsmuskelschicht ist zusammengerafft und erscheint äußerlich wellenförmig begrenzt, wodurch makroskopisch der Eindruck der Längsstreifung entstanden sein dürfte.

Bei längerer Versuchsdauer verstärkt sich vor allem die Verbreiterung der Drüsen. Obwohl diese nicht zahlreicher werden, nehmen sie an Umfang zu, so daß fast die ganze Tunica propria nur aus Drüsenschläuchen zu bestehen scheint.

Bei den noch später untersuchten Tieren sind immer zahlreichere Drüsen zystisch verändert, und schließlich sind nur noch solche im Präparat zu finden, während auch die Zeichen von Sekretion stärker werden.

Auch hier stellen wir also histologisch einen Zustand fest, wie er im Östrus vorgefunden wird. Ebenso wie in der Vagina, wird dieser Zustand immer deutlicher ausgeprägt. Die Schleimhaut zeigt dann ein der glandulär-zystischen Hyperplasie bei der Frau sehr ähnliches Bild.

Das Zustandekommen des Östrus ist, wie gesagt, im vorliegenden Fall unklar. Es wird diese Frage in der späteren Diskussion ausführlich besprochen werden.

*Nach Verabreichung von Testosteron:* Die Meerschweinchen, die Testosteron bekommen hatten, wiesen ebenfalls eine aktive Schleimhaut auf. Das Epithel ist auch hier hochzylindrisch und meistens sogar mehrreihig, wobei die Kerne stärker zusammengedrängt und dadurch schmäler und höher erscheinen. Zeichen von Degeneration sind keine vorhanden, wie man es in der Vagina unter Testosteronwirkung vorfindet. Die Zeichen von Sekretion an der Schleimhaut und an den Drüsen sind hier die gleichen wie im Anfangsstadium bei den Tieren ohne Hormonbehandlung, wobei allerdings die Drüsen zwar etwas verbreitert, aber nicht zystisch verändert sind. Die Schleimhaut bleibt im Laufe des ganzen Versuches normal. (Nur bei einem Tier, bei dem nur 50 mg implantiert worden war, scheint gegen Ende des Versuches – 105 Tage – die resorbierte Hormonmenge zu klein geworden zu sein. Hier war das Endometrium deutlich glandulärzystisch verändert.)

Auch hier hat die Schleimhaut im ganzen nur niedrige Falten. Bei der Tunica propria findet man einen ähnlichen Einfluß der Hormonverabreichung wie in der Vagina. Das Bindegewebe ist verdichtet, und die ganze Schicht verbreitert, und sogar das Myometrium zeigt leicht vermehrtes Bindegewebswachstum.

Trotzdem ist der ganze Uterusquerschnitt nicht größer als der eines normalen Tieres, da die Muskulatur eher etwas geschrumpft ist. Man findet hie und da Kerne mit Degenerationserscheinungen im Myometrium, vor allem nach längerer Versuchsdauer.

*Ovar*

*Ohne Hormonverabreichung:* Die Ergebnisse der eigenen Versuche am Meerschweinchen mit Milzovar bestätigen in vollem Maße die Experimente von *Lipschütz*.

Bei allen Tieren fand sich bei der Sektion ein stark vergrößertes Ovar vor, das aus der Implantationsstelle der Milz hervorragte. Schon mit bloßem Auge konnte man auf dem Schnitt die stark erweiterten zystischen und zum Teil hämorrhagischen Follikel erkennen.

Querschnitt durch die Milz und das implantierte Ovar beim Meerschweinchen. Vergrößerung, zirka 10fach.

*Abb. 9:* ohne Hormonverabreichung.

Mikroskopisch zeigte sich ein ähnliches Bild des übermäßigen und abnormen Follikelwachstums: zystische und vor allem hämorrhagische Follikel. Daneben waren aber auch in geringem Maße normale Primär- und Sekundärfollikel zu finden. Gleichzeitig konnte eine abnorme Luteinisierung festgestellt werden, wobei eine Luteinisierung von zystischen Follikeln, aber auch eine solche von ungesprungenen Sekundärfollikeln zu sehen war.

Bei längerer Versuchsdauer nahm tatsächlich, wie das auch *Lipschütz* konstatiert hatte, die Häufigkeit und Größe der Corpora lutea zu.

Die Anzeichen der zystico-hämorrhagischen Degeneration waren nach 27 Tagen schon deutlich zu sehen, während nach 15 Tagen kaum etwas Abnormales festzustellen ist.

*Abb. 10:* Querschnitt durch das Milzovar eines nicht mit Hormon behandelten Tieres. 40fache Vergrößerung.

*Abb. 11:* Querschnitt durch das Milzovar eines mit Hormon behandelten Tieres. 40fache Vergrößerung

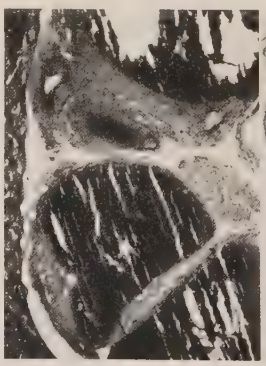


*Abb. 10*

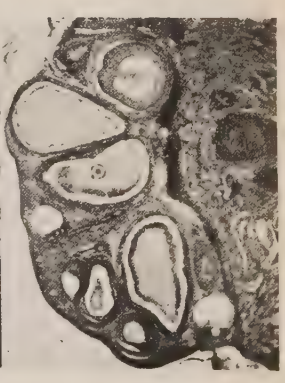


*Abb. 11*

*Nach Verabreichung von Testosteron:* Wurde den Tieren Testosteron verabreicht, so zeigte es sich, daß die Vergrößerung des Ovars und seine zystico-hämorrhagische Degeneration vollständig aufgehalten wurden.

Bei der Sektion wurde bei den meisten Tieren ein deutlich reduziertes, bei manchen jedoch ein in der Größe vollkommen normales Ovar gefunden. Wegen der Kleinheit des Ovars war es manchmal nicht leicht, die Implantationsstelle makroskopisch aufzufinden.

Mikroskopisch zeigte das Ovar oft eine deutliche Bindegewebsvermehrung gegenüber der Norm, die aber bei verschiedenen Tieren ganz fehlte. Das Stroma ovarii war oft vermehrt. Am Auffallendsten war das zahlreiche Vorkommen von vollkommen normalen Primärfollikeln wie auch von reifenden und reifen Sekundärfollikeln mit normaler Struktur und Größe. Corpora lutea fanden sich selten.

Das Hormon hat also die zystische und hämorrhagische Entartung des implantierten Ovars vollkommen verhindert und ihm eine histologisch normale Struktur erhalten.

Ob die unterschiedlichen Quantitäten Hormon oder die verschiedene Verabreichungsart irgendeine differente Wirkung auf das Milzovar (und ebenso auf die anderen Organe) gehabt haben, ließ sich nicht entscheiden.

*Hypophyse*

*Gewicht:* Von den gewogenen Hypophysen schwankten die der Tiere mit Milzovar (mit und ohne Hormonverabreichung) und die der normalen Tiere zwischen 6,5 mg und 9,0 mg. Nur bei den kastrierten Meerschweinchen wurde ein erhöhtes Gewicht festgestellt: die Hypophysen wogen hier zwischen 13,0 mg und 15,5 mg.

Durchschnittliches Hypophysengewicht:

| | |
|---|---|
| a) normales Tier (4 Hypophysen) | 7,5 mg |
| b) kastriert (4 Hypophysen) | 14,4 mg |
| c) mit Milzovar, ohne Hormonverabreichung (8 Hypophysen) | 7,8 mg |
| d) mit Milzovar, bei Testosteronbehandlung (10 Hypophysen) | 7,7 mg |

Ein Einfluß der Ovarimplantation in die Milz, etwa im Sinne einer Gewichtszunahme der Hypophyse, wie dies bei Kastration erfolgt, läßt sich also nicht nachweisen. Ebenso bleibt die Testosteronbehandlung ohne Wirkung auf das Gewicht.

Es muß zwar hinzugefügt werden, daß die Bedingungen, unter welchen die Gewichtsbestimmungen vorgenommen wurden, die angegebenen Zahlen nicht als absolut zuverlässig erscheinen lassen. Das

Alter und das Gewicht der Tiere war nicht gleich, und auch die begonnene Fixation mag eine gewisse Ungenauigkeit zur Folge gehabt haben. Aber es scheint mir, daß man trotzdem aus dem Verhältnis der Gewichte bei den einzelnen Gruppen zueinander ziemlich eindeutige Schlüsse ziehen kann.

*Mikroskopischer Befund:* Eine eindeutige Beschreibung und Beurteilung des Befundes bei der mikroskopischen Untersuchung der Hypophyse stößt auf ziemliche Schwierigkeiten. Erstens wechselt auch unter normalen Bedingungen das Verhältnis der einzelnen Zellarten zueinander, und außerdem ist ihre Verteilung in der Hypophyse keine gleichmäßige und wechselt je nach Lage und Richtung des Schnittes *(Romeis)*.

Serienschnitte durch die Hypophyse in ihrer ganzen Ausdehnung wurden aber in unseren Versuchen nicht angefertigt und die beschriebenen Befunde beziehen sich auf den Gesamteindruck eines Präparates, nach Untersuchung von zirka 20–30 Schnitten.

*Kastrierte Tiere:* Auffallend ist hier die starke Hyperämie des Organs und eine deutliche relative Zunahme der α-Zellen. Auch sind diese intensiver gefärbt als beim normalen Tier. Eine Hypertrophie der Hauptzellen ist andeutungsweise vorhanden, während die β-Zellen eher abzunehmen scheinen.

*Tiere mit Milzovar ohne Hormonverabreichung:* Die Hypophyse ist hier viel weniger hyperämisch als bei den Kastrierten, während die Zunahme der Zahl und der Färbbarkeit der α-Zellen auch hier noch ausgesprochen ist. Die Hauptzellen sind nicht sicher hypertrophiert; dagegen trifft man häufiger β-Zellen in den Schnitten an.

*Tiere mit Milzovar nach Testosteronverabreichung:* Im ganzen gleicht die Hypophyse dieser Tiere derjenigen der nicht mit Hormon behandelten Meerschweinchen. Dazu kommt noch eine deutliche Häufung der Kernpyknosen, sowohl unter den azidophilen als auch unter den Hauptzellen. Auch scheint das Bindegewebe vermehrt zu sein.

Demnach unterscheiden sich die Hypophysen der Tiere mit Milzovar deutlich von den normalen und sind eher der Kastrationshypophyse zu vergleichen. Dagegen scheint die Testosteronbehandlung morphologisch keinen wesentlichen Einfluß zu haben.

Es muß noch hinzugefügt werden, daß *Wattenwyl* in Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (von ihm zitiert) nach Follikelhormonbehandlung ebenfalls eine Zunahme der azidophilen Zellen in der Hypophyse von normalen Meerschweinchen gefunden hatte (1944).

Die Deutung dieser Befunde wird noch dadurch erschwert, daß über die Funktion der einzelnen Zellarten nicht viel bekannt ist. Dazu kommt noch, daß die Verhältnisse bei jeder Tierart morphologisch und funktionell total verschieden sind, so daß diesbezüglich aus früheren Versuchen bei anderen Tierarten (z. B. Maus, Ratte) keine Schlüsse auf das Meerschweinchen zulässig sind *(Romeis, Selye, Wenner, Wattenwyl)*.

Aus diesen Gründen möchte ich auf eine eingehende Beurteilung der histologischen Befunde bei der Hypophyse verzichten und diese in der Diskussion nur kurz berücksichtigen.

## *Diskussion*

### *Zusammenfassung der Ergebnisse*

Die Ergebnisse unserer Tierversuche lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Beim Tier mit Milzovar unterliegt dieses gewissen Einflüssen, die ein stark gesteigertes und abnormes Follikelwachstum und nach einiger Zeit auch eine übermäßige Entwicklung der Corpora lutea zur Folge haben.

Gleichzeitig treten am Genitaltrakt charakteristische Veränderungen auf: starke Entwicklung des Plattenepithels in der Vagina mit nachheriger Verhornung; zystische Hyperplasie der uterinen Schleimhautdrüsen bei übermäßiger Sekretion; Hyperplasie und Hypertrophie der gesamten Muskulatur von Uterus und Vagina.

Das Gewicht der Hypophyse bleibt konstant, während histologisch die azidophilen Zellen an Zahl und Färbbarkeit zunehmen und auch die β-Zellen häufiger werden.

2. Wird den Tieren androgenes Hormon verabreicht, so bleiben die beschriebenen Zeichen von Hyperaktivität aus, und die Organe bleiben normal. Das Ovar in der Milz hat normales Aussehen, und der Genitaltrakt unterscheidet sich nur vom Normalen durch das Vorhandensein eines schleimbildenden Zylinderepithels in der Vagina.

Auf die Struktur der Hypophyse dagegen hat das Hormon keinen Einfluß, diese ist gleich wie bei der ersten Serie.

### *Versuchstiere mit Milzovar ohne Hormonbehandlung*

*Ovar:* Hätten wir nur die Veränderungen am Ovar zu berücksichtigen, so würden uns die beiden vorhandenen Theorien über die Beziehung Ovar-Hypophyse vollauf befriedigen.

Die eine wird von *Lipschütz* (1946) vertreten. Laut dieser reguliert die Menge der im Blut zirkulierenden Hormone (Östrogen und Progesteron) die Sekretion von Gonadotropinen durch die Hypophyse. Da die Hormone in der Leber zerstört werden, ist das Tier mit Milzovar in dieser Hinsicht einem kastrierten gleichzustellen. Die ebenso wie beim kastrierten Tier auch beim ersteren einsetzende Hyperfunktion der Hypophyse mit Hyperproduktion an gonadotropen Hormonen bewirkt das abnorme Wachstum des Ovars.

Über die Arbeiten von *Lipschütz* und seinen Mitarbeitern wurde schon in der Einleitung berichtet.

Eine andere Theorie wurde von einer Gruppe Autoren auf Grund von Untersuchungen über den quantitativen Gehalt an gonadotropen Hormonen in der Hypophyse und deren Beeinflussung durch Östrogen wie auch in Versuchen an Ratten mit Milzovar aufgestellt (*Lauson*, *Heller* und *Severinghaus*, 1938, *Heller*, *Heller* und *Severinghaus*, 1942, *Jungck*, *Heller* und *Nelson*, 1946, *Heller* und *Jungck*, 1947).

Nach diesen Autoren hat die Menge Östrogen im Blut keine Wirkung auf die Hypophyse, sondern regelt direkt quantitativ das Wachstum des Ovars: Abnahme des Östrogengehaltes im Blut bewirkt Wachstumsanregung für das Ovar und umgekehrt.

Bei Ratten mit Milzovar fanden diese Autoren, daß bezüglich des Gehaltes der Hypophyse an gonadotropen Hormonen diese Tiere den normalen gleichen und nicht, wie nach der ersten Theorie zu erwarten wäre, den kastrierten. Sie folgerten daraus, daß auch das Milzovar eine Rolle im Hormonhaushalt spielt, und zwar soll das Ovar die gonadotropen Hormone inaktivieren. Sie stützen sich unter anderem auf den Versuch von *Seidlin* (1940), der feststellen konnte, daß das Ovar in vitro gonadotrope Hormone aufbraucht.

In unserem Falle wäre also das Fehlen des Östrogens im Blutkreislauf Ursache des übermäßigen Ovarwachstums.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung stehen zwar Versuche an der hypophysectomierten Ratte, bei der Östrogenverabreichung das Follikelwachstum anregt (*Pencharz*, 1940, *Williams*, 1940, 1944, *Simpson*, 1941), und die Versuche von *Deansley* (1939), der eine Herabsetzung der Hypophysenaktivität bei Verabreichung von Östrogen fand. Aber es kann sich hier auch um Unterschiede in der Quantität handeln.

Die späteren Versuche von *Lipschütz* (1948), der mit Östradiol und Progesteron das abnorme Wachstum des Ovars hemmen konnte, rechtfertigen eigentlich beide Theorien.

*Hypophyse:* Aus unseren Befunden an der Hypophyse lassen sich, wie bereits gesagt, keine endgültigen Schlüsse ziehen.

Die histologischen Veränderungen in der Hypophyse bei den Tieren mit Milzovar sprechen für eine Beeinflussung durch die Implantation und somit für die erste Theorie. Das unveränderte Gewicht läßt dagegen auf das Fehlen einer Kastrationswirkung der Implantation schließen und würde daher die Annahme der zweiten Theorie rechtfertigen.

Wir wollen vorerst beide Möglichkeiten offenlassen.

*Genitaltrakt:* Nun haben wir zu unserer Überraschung feststellen können, daß Uterus und Vagina auf keinen Fall, wie das zu erwarten gewesen wäre, atrophiert waren oder zu atrophieren begonnen hatten. Im Gegenteil, der Genitaltrakt befand sich in einer besonders aktiven Phase. Also auch in unseren Versuchen war das Tier mit Milzovar nicht nur in bezug auf die Hypophyse, sondern auch bezüglich Genitaltrakt auf keinen Fall einem kastrierten gleichzustellen. Das implantierte Ovar spielte immer noch eine wesentliche Rolle im hormonalen Geschehen des Organismus.

Die Frage stellt sich nun, welche diese Rolle war.

Vorerst fällt uns die Aufgabe zu, abzuklären, wie die Veränderungen am Genitaltrakt wohl aufzufassen seien.

Dabei stellen wir fest, daß eine ganze Anzahl Autoren derartige Veränderungen als Follikelhormonwirkung, bei Verabreichung dieses Hormons während längerer Zeit oder in großen Dosen beschrieben haben.

*Königstein* (1907) beschreibt das Plattenepithel in der Vagina als typisch für den Östrus bei Ratten, *Wattenwyl* (1944) bei Ratten und Meerschweinchen, ebenso *Wenner* (1942).

*Del Castillo* und *Sammartino* (1937) erhalten mit größeren Dosen Östron, während längerer Zeit gegeben, bei Ratten eine Hypertrophie des Myometriums und verdicktes verhornendes Plattenepithel in der Vagina. *Sammartino* und *Arenas* beschreiben sogar bei Hunden, bei Verabreichung von Östradiol, Hypertrophie des Myometriums und Plattenepithel mit Verhornung in der Vagina (1939).

*Burack* et al. (1942) fanden bei Ratten Verdickung der Wand im Genitaltrakt bei Verabreichung von Östrogen.

*Lipschütz* et al. erhielten schließlich, mit andauernder Östrogenapplikation neben Polypen auch zystische Drüsen und enorme Entwicklung des Uterus.

Es steht also außer Zweifel, daß die durch uns gefundenen Ver-

änderungen auf eine andauernde Östrogenwirkung beruhen müssen, denn das stets zunehmende Wachstum des Plattenepithels in der Vagina mit immer stärker werdenden Verhornung, die Zeichen von Sekretion im Uterus mit der starken Drüsenerweiterung und endlich die mächtige Entwicklung der Muskulatur des Genitaltraktes lassen sich nicht anders deuten. Auch der Vaginalabstrich mit den zahlreichen azidophilen Zellen spricht im gleichem Sinne.

*Die Rolle der Leber:* Auf Grund des bisher Gesagten liegt die Annahme nahe, daß trotz Implantation des Ovars in die Milz, östrogen wirkende Substanzen in den Kreislauf gelangen. Verwachsungen mit der Bauchwand lassen sich mit Sicherheit ausschalten. Somit bleibt uns vorerst nur die Annahme, daß die Inaktivierung der ovariellen Hormone in der Leber keine vollständige ist (siehe Einleitung); in der Tat waren wir ja schon auf Grund der verschiedenen Arbeiten auf diesem Gebiet zur gleichen Folgerung gelangt.

Leider ist die quantitative Frage bei diesem partiellen Abbau nicht abgeklärt. Wird von der Leber ein immer gleich bleibender Prozentsatz der gesamten angebotenen Menge inaktiviert, oder besteht auch hier ein sogenannter Schwellenwert, oberhalb dessen die Abbaufähigkeit der Leber versagt ? Möglicherweise besteht eine Kombination von beiden Eventualitäten, wie das für die Niere bekannt ist.

So ist in unseren Versuchen die Frage der Quantität der im Blut zirkulierenden Hormone noch nicht abgeklärt. Wir können ebensogut eine ständige Einwirkung relativ kleiner Mengen Hormon auf Uterus und Vagina annehmen als eine – durch die enorme Vergrößerung des Ovars und vor allem seiner Follikel verursachte – weitgehende Überschwemmung des Organismus mit Follikelhormon.

Gegen diese letzte Eventualität spricht aber eigentlich gerade dieses abnorme Wachstum des Eierstocks, daß durch eine Hyperproduktion an Hormon gebremst werden müßte (je nach Auffassung entweder über die Hypophyse oder direkt). Es läßt sich ja gut denken, daß die Vergrößerung der Follikel nicht unbedingt eine stark vermehrte Abgabe von Follikelhormon an das Blut bedeutet.

*Das wesentliche Problem:* Überhaupt ist es ja gerade der Gegensatz zwischen dem histologischen Befund am Ovar einerseits – der ja auf eine mindestens weitgehende Ausschaltung der ovariellen Hormone aus dem Blut schließen läßt – und dem Befund am Genitaltrakt andererseits – der einer vermehrten Wirkung dieses Hormons entspricht –, der so schwer zu erklären ist.

Dieser Gegensatz veranlaßt uns zu der Überlegung, ob nicht ver-

schiedene Aktionsformen des Hormons für die verschiedenen Wirkungen verantwortlich sind. Es wäre dann möglich, daß das Follikelhormon in der Leber so umgewandelt wird, daß die bremsende Wirkung auf die Hypophyse (bzw. auf das Ovar) ausfällt, während diejenige auf Uterus und Vagina unverändert bleibt.

In der Leber würde demnach nicht eine vollständige Inaktivierung stattfinden, sondern nur eine Umwandlung des Hormons, wodurch gewisse Funktionen (z. B. tumorogene, Wirkung auf die Hypophyse) ausgeschaltet werden, während andere (z. B. östrogene Wirkung) übrigbleiben.

*Versuchstiere mit Milzovar bei Testosteronverabreichung*

*Genitaltrakt:* Bezüglich der Wirkung des androgenen Hormons in unseren Versuchen scheint mir die Situation klarer.

Die typischen Veränderungen an der Vaginalschleimhaut sind ohne Zweifel auf eine direkte spezifische Androgenwirkung zurückzuführen (siehe das entsprechende Kapitel). Auch die Sekretionsphase im Endometrium kann als direkte Testosteronwirkung gedeutet werden (*Shay* e. al., 1939, *Mazer* und *Mazer*, 1940, *Wenner*, 1942). Überhaupt hat das Testosteron in seiner Wirkung auf das Endometrium östrogene Eigenschaften, wenn auch erheblich schwächere als das Follikelhormon (*Butenandt* und *Kudrus*, 1935, *Deansley* und *Parker*, 1937, *Udall* 1938), was *Nelson* und *Mercker* (1937) veranlaßte, eine teilweise Umwandlung von Androgen in Östrogen im Körper anzunehmen.

Im übrigen zeigt es sich, daß die grundlegenden Veränderungen, die bei den Tieren mit Milzovar auftreten, bei Verabreichung von Testosteron ausbleiben. Daß der Genitaltrakt dabei nicht atrophiert, sondern das normale Aussehen beibehält, ist entweder auf die östrogene Wirkung des Testosterons oder auf die im vorigen Abschnitt erwähnte Möglichkeit eines Durchtritts der «östrogenen Aktionsform» des Follikelhormons durch die Leber zurückzuführen.

*Hypophyse:* Nur auf die Hypophyse scheint das Testosteron nicht die gleiche Wirkung ausgeübt zu haben, denn die Hypophysen der beiden Versuchsserien sind je einander weitgehend ähnlich. Ob nicht trotzdem durch Testosteronverabreichung eine gewisse Hemmung der nach Ovarimplantation in die Milz auftretenden Veränderungen erreicht wurde, läßt sich hier nicht entscheiden.

*Ovar:* Bezüglich des Milzovars konnte *Lipschütz* (1948) nur mit kombinierten Gaben von Follikelhormon und Progesteron ein Normalbleiben erreichen, und gerade diese Wirkung hat in unseren Ver-

suchen Testosteron. Dieses besitzt also die die Sekretion des Luteinisierungshormons fördernde Wirkung des Östradiols überhaupt nicht.

Die leichte Bindegewebswucherung, die bei den meisten implantierten Ovarien festzustellen war, beruht wahrscheinlich auf der durch verlangsamte Ausschüttung des gonadotropen Hormons hervorgerufene Störung in der Einwachsung. Es zeigte sich, daß bei den Tieren, denen die Tablette erst einige Tage nach der Ovartransplantation implantiert worden war, die Einwachsung des Ovars ohne Vernarbung eingetreten ist.

*Wirkungsweise des Testosterons:* Wenn wir, mit *Lipschütz*, die Wirkung der beiden ovariellen Hormone als über die Hypophyse stattfindend annehmen, dann würde also auch Testosteron auf diesem Wege wirken.

Die Versuche mit Testosteron erleichtern keineswegs die Antwort auf die Frage, wie das Progesteron die luteinisierende Wirkung des Östradiols beeinflußt. *Lipschütz* selber erwähnt die Möglichkeit, daß es sich um eine Beeinflussung des Abbaus von Östradiol durch Progesteron handeln könnte (*Smith* und *Smith*, 1946), läßt aber die Möglichkeit einer direkten kombinierten Wirkung von Östradiol + Progesteron auf die Hypophyse nicht außer acht.

Wir könnten uns die Testosteronwirkung vor allem im ersten Fall unter Hinzuziehung der Arbeit von *Smith* (1945) erklären. Nach dieser wären es gewisse Abbauprodukte des Östradiols, die die Ausschüttung des Luteinisierungshormons durch die Hypophyse anregen. Die Anwesenheit von Progesteron lenkt den Abbau des Östradiols in eine andere Richtung, wodurch die Produktion des Luteinisierungshormons wieder gehemmt wird. Es könnte nun aus dem Abbau (oder Umbau) des Testosterons auch ohne Progesteron das gleiche Produkt entstehen (nach *Smith:* Östron, Östriol usw.) wie bei Östradiol mit Progesteron.

Auch hier können wir wieder eine umbauende, statt einer abbauenden Funktion des Organismus im Hormonhaushalt in den Vordergrund stellen, ohne jedoch über den Ort dieses Geschehens etwas Näheres aussagen zu wollen.

Wollen wir an unseren jetzigen Beispielen die zweite Theorie (direkte Wirkung des östrogenen Hormons auf das Ovar) verifizieren, so fällt uns sofort auf, daß die betreffenden Autoren (*Heller* und *Jungck*, 1947) keine differente Wirkung zwischen Östradiol allein und Östradiol mit Progesteron kombiniert beschreiben. Das kommt daher, daß in ihren Experimenten nur das Gewicht der Ovarien und nicht

deren Struktur als Kriterium genommen wurde. Der Vergleich mit der Testosteronwirkung läßt sich hier also kaum durchführen, aber wir können uns rein theoretisch vorstellen, daß ein Stoffwechselprodukt aus Progesteron + Östradiol einen direkten hemmenden Einfluß auf das Ovarwachstum ausübt und daß auch Testosteron im Stoffwechsel das gleiche Produkt liefert.

*Die Rolle des Ovars:* Diese zweite Theorie enthält einen weiteren wesentlichen Punkt, nämlich die Inaktivierung der gonadotropen Hormone im Ovar (siehe Seite 356). Wenn wir nun – der Vollständigkeit halber – auf Grund dieser Annahme eine weitere Erklärungsmöglichkeit unserer Versuchsergebnisse in Betracht ziehen, dann ist dazu folgendes zu sagen:

Der Unterschied zwischen einerseits normalem Tier mit Milzovar, andererseits kastriertem Tier liegt eben im Zustandekommen der Inaktivierung bei der ersten, im Fehlen einer Inaktivierung bei der zweiten Gruppe. Wir müßten dann annehmen, daß beim Kastraten die auf die Kastration folgende Atrophie der Genitalorgane mit der Erhöhung der im Blut zirkulierenden gonadotropen Hormone im Zusammenhang steht. Bei den Tieren mit Milzovar, mit oder ohne Hormonverabreichung, fehlt also die Atrophie wegen des vorhandenen Ovars, das die gonadotropen Hormone weiter zerstört.

Die Veränderung am Genitale des mit Hormon behandelten Tieres sind als direkte Testosteronwirkung einfach zu erklären. Zur Erklärung der progressiven Veränderung am Genitaltrakt der unbehandelten Tiere reicht jedoch die Theorie nicht aus.

Außerdem ist eine Atrophie verursachende Wirkung der gonadotropen Hormone bisher nicht bewiesen. Diese ganze Hypothese steht also auf sehr schwachen Füßen.

*Zusammenfassende Beurteilung der Diskussion:*

Zusammenfassend möchte ich folgende Punkte aus der Diskussion hervorheben:

Alles spricht dafür, daß die ovariellen Hormone die Tätigkeit des Ovars vorwiegend über die Hypophyse regulieren. Ebenso wirkt dann auch das Testosteron.

In der differenzierten Wirkung der einzelnen Hormone scheint im Organismus ein Umbau stattzufinden, nach welchem erst die verschiedenen neu entstandenen Stoffe ihre spezifische Aktion entfalten. Bestimmt spielt die Leber die wichtigste Rolle in diesem Umbau,

aber es ist anzunehmen, daß auch extrahepatisch solche Stoffwechselvorgänge stattfinden.

Diese Vorgänge spielen sich wahrscheinlich auf fermentativem Wege ab, wobei sie aber nicht immer schematisch in der gleichen Weise ablaufen. Die in die Reaktion eingehenden Stoffe, ihre Abbau- und Kombinationsprodukte, beeinflussen sich gegenseitig.

In den Versuchen spielt also die Art und die Quantität der verabreichten Stoffe, ebenso aber die Art und die Quantität der bereits im Organismus zirkulierenden Hormone eine Rolle; ja sogar die momentane Ernährungslage (z. B. Vitaminmangel) kann die Reaktion des Körpers mitbeeinflussen.

Die Wirksamkeit und Wirkung eines verabreichten Hormons richtet sich demnach nach seiner Stellung in der momentanen Gleichgewichtslage des Organismus.

Die am Anfang aufgeworfenen Fragen lassen sich folgendermaßen beantworten:

1. Testosteronverabreichung erhält das Milzovar im Normalzustand, analog wie Östradiol + Progesteron bei *Lipschütz* (1948).

2. a) Am Genitaltrakt der Tiere mit Milzovar treten die Zeichen einer übermäßigen Östrogenwirkung auf.

b) Bei Verabreichung von Testosteron wird diese übermäßige Wirkung verhindert.

3. a) Das Gewicht der Hypophyse bleibt nach Ovarimplantation in die Milz unverändert.

Histologisch nimmt die Zahl der chromophilen ($\alpha$- und $\beta$-Zellen) zu, ebenso die Färbbarkeit der $\alpha$-Zellen.

b) Das Gewicht bleibt auch nach Testosteronverabreichung konstant. Die histologischen Veränderungen sind anscheinend dadurch nicht beeinflußt.

## *Zusammenfassung*

Bei geschlechtsreifen weiblichen Meerschweinchen, denen nach erfolgter Kastration das eine Ovar in die Milz implantiert worden war, um die gonadotrope Funktion der Hypophyse zu enthemmen, wurden Ovar, Genitaltrakt und Hypophyse untersucht im Hinblick auf die auftretenden Veränderungen.

Es zeigte sich, daß das Ovar ein übermäßiges Wachstum aufweist, während der Zustand des Genitaltraktes auf eine andauernde Östrogenwirkung schließen läßt. Das Gewicht der Hypophyse nahm nicht zu; ihre histologischen Veränderungen ließen sich nicht deuten.

Einer Serie Versuchstiere wurden außerdem Testosteronpropionat verabreicht, und die Wirkung dieses Hormons auf die im ersten Teil festgestellten Veränderungen geprüft.

Testosteron erwies sich geeignet (wie in früheren Versuchen von *Lipschütz* e. al. Östrogen + Progesteron) dem Ovar seine normale Struktur zu erhalten und auch die Hypertrophie des Genitaltraktes, der bei Hormonzufuhr ebenfalls normal bleibt, zu verhindern. Gewisse Veränderungen an der Vaginalschleimhaut wurden als spezifische direkte Testosteronwirkung gedeutet. Auf die Hypophyse hatte Testosteron keine morphologisch faßbare Wirkung.

In der Diskussion wird die Wirkungsart der Hormone sowie die Rolle der Leber im Haushalt der Sexualhormone erörtert und verschiedene Theorien besprochen.

Auf Grund der sich scheinbar widersprechenden Befunde am Ovar einerseits und am Genitaltrakt andererseits bei den Versuchstieren der ersten Serie, wird die Möglichkeit des Vorhandenseins verschiedener «Aktionsformen» der gleichen Hormone angenommen. Diese sollen vorwiegend in der Leber entstehen.

Die Ähnlichkeit in der die Hypophyse hemmenden Wirkung zwischen Testosteron einerseits und Östradiol + Progesteron andererseits wird auf einen ähnlichen Abbauweg dieser Hormone bzw. Hormonkombinationen in der Leber zurückgeführt.

Schließlich wird noch auf die Verschiedenheit in der Wirkung des gleichen Hormons, je nach der momentanen Reaktionslage des Organismus hingewiesen.

*Summary*

In female guinea-pigs, one ovary was implanted into the spleen after castration in order to release the gonotropic function of the pituitary. Thereupon, this ovary develops excessive growth, while continuous effect of oestrogen can be concluded from the condition of the genital tract.

These changes do not occur in case of simultaneous administration of Testosteron.

The effect upon the pituitary is uncertain.

The effect of the hormones and the role of the liver in the management of the sexual hormones are debated, and various theories are discussed.

*Résumé*

L'auteur castre des cobayes femelles et implante un ovaire dans leur rate. Cet ovaire splenique présente une hyperprolifération et

l'aspect des organes genitaux indique une activité œstrogenique continue. Ces modifications ne s'observent pas lorsque les cobayes recoivent du testosterone au cours des expériences.

L'action sur l'hyperphyse est incertaine.

Le processus de l'action hormonale ainsi que le rôle du foie sont discutés et plusieures théoris sont analysées.

## *Literaturverzeichnis*

*Biskind:* Endocrinology *28*, 894, 1941. – *Biskind* und *Shelesnyak:* Endocr. *30*, 93, 1942. – *Burack, Wolfe* und *Wright:* Endocr. *30*, 335, 1942. – *Burril* und *Greene:* Endocr. *30*, 142, 1942. – *Burril* und *D. Nelson:* Endocr. *28*, 767, 1941. – *Butenandt* und *Kudrus:* Hoppe-Seylers Ztschr. f. Physiol. Chemie *75*, 237, 1935. – *Champy:* Thèse Paris med. 1937. – *Danby:* Dissertation Amsterdam 1939. – *Deansley:* Journal clin. Endocr. *1*, 36, 1939. – *Deansley* und *Parker:* Brit. med. J. *1*, 257, 1936. – *Del Castillo* und *Sammartino:* Rev. Soc. argent. de biol. *13*, 455, 1937. – *Dosne:* Cancer research *4*, 512, 1944. – *Fels:* Medicina (Buenos Aires) 1942, 2. – *Fels* und *Monaco:* Rev. Soc. arg. de biol. *17*, 385, 1941. – *Golden* und *Severinghaus:* Proc. soc. exp. biol. and med. *39*, 361, 1938. – *György:* Paris, 1941, Med. Conv. 243 No. 1. – *Heller, C. G., E. J. Heller* und *Severinghaus:* Endocr. *30*, 309, 1942. – *Heller, C. G.* und *Jungk:* Proc. soc. exp. biol. and med. *65*, 152, 1947. – *Hohlweg:* Klin. Wschr. *16*, 586, 1937. – *Jungk, C. G. Heller* und *Nelson:* Proc. soc. exp. biol. and med. *65*, 148, 1947. – *Königstein:* Archiv für die ges. Physiologie *119*, 553, 1907. – *Lauson, C. G. Heller* und *Severinghaus:* Endocr. *21*, 735, 1937. – *Lauson, C. G. Heller* und *Severinghaus:* Endocr. *23*, 479, 1938. – *Laqueur* und *Fluhmann:* Endocr. *30*, 93, 1942. – *Lipschütz:* Nature, London *157*, 551, 1946. – *Lipschütz* und *Acuna:* Revue canad. de biologie *3*, 96, 1944. – *Lipschütz, Quintana* und *Bruzzone:* Proc. soc. exp. biol. and med. *55*, 43, 1944. – *Lipschütz, Rodriguez* und *Vargas jr.:* Endocr. *28*, 664, 1941. – *Lipschütz* und *Vargas:* Endocr. *28*, 667, 1941. – *Mazer, M.*, und *C. Mazer:* Endocr. *26*, 662, 1940. – *Nelson, W. O.*, und *Mercker:* Proc. soc. exp. biol. and med. *36*, 823, 1937. – *Papanicolau:* Am. J. of Obst. and Gyn. *51*, 316, 1946. – *Papanicolau:* Am. J. of Anatomy *52*, 519, 1933. – *Romeis:* v. Möllendorfs Handbuch der mikr. Anatomie Bd. VI/3. – *Rucher, Phelps* und *Burck:* Endocr. *28*, 659, 1941. – *Sammartino* und *Arenas:* Rev. Soc. argent. de Biol. *15*, 131, 1939. – *Samuels* und *McCauley:* Univ. of Utah, Salt Lake City 1941. – *Saunders* und *Cole:* Endocr. *23*, 302, 1938. – *Seegar, Jones* und *Astwood:* Endocr. *30*, 295, 1942. – *Segaloff* und *W. O. Nelson:* Proc. soc. exp. biol. and med. *48*, 33, 1941. – *Seidlin:* Endocr. *30*, 295, 1942. – *Shay, Gershon-Cohen, Paschkis* und *Fels:* Endocr. *28*, 876, 1941. – *Selye:* Textbook of Endocrinology. – *Simpson, Evans, Fränkel-Conrat* und *Li:* Endocr. *28*, 37, 1944. – *Smith, O. W.*, und *G. S. Smith:* J. Clin. Endocr. *6*, 483, 1946. – *Smith, O. W.:* Proc. soc. exp. biol. and med. *59*, 242, 1945. – *Stockard* und *Papanicolaou:* Amer. J. Anat. *22*, 225, 1917. – *Wattenwyl:* Experimentelle Entstehung von Tumoren 61, 1944. *Wenner:* Archiv f. Gyn. *174*, 64, 1942. – *Williams:* Proc. Roy. Soc., London *8* B, 132, 189, 1944. – *Wolfe* und *Hamilton:* Proc. soc. exp. biol. and med. *36*, 307, 1938. – *Udall:* Endocr. *23*, 779, 1938.

ST... MEDICAL LIBRARY